

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Trombocitopenia imune – manifestação paraneoplásica rara de linfoma não Hodgkin indolente

Afonso Lopes Ribeiro Mendes

MAIO'2019

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Medicina II

Trombocitopenia imune – manifestação paraneoplásica rara de linfoma não Hodgkin indolente

Afonso Lopes Ribeiro Mendes

Orientado por:

Dr^a Sandra Sofia Fontes Bahia Braz

MAIO'2019

RESUMO

Os Linfomas não-Hodgkin são um subtipo de linfomas que inclui entidades muito heterogêneas em vários aspetos, desde a célula de origem e fisiopatologia até à apresentação clínica e resposta a diferentes tratamentos. Dentro das possíveis manifestações clínicas encontram-se fenómenos auto-imunes, ainda que relativamente raros, nomeadamente citopénias de origem auto-imune.

A Trombocitopenia Imune é caracterizada clinicamente por hemorragias mucocutâneas e fisiopatologicamente por destruição periférica de plaquetas e/ou inibição da megacariopoiese por mecanismos auto-imunes. A trombocitopenia imune pode ser primária/idiopática ou secundária a alguma doença de base, nomeadamente a doenças linfoproliferativas, podendo o seu diagnóstico preceder o da doença linfoproliferativa.

Neste trabalho é apresentado e discutido um caso de um linfoma não-Hodgkin de células B maduras que teve como única manifestação uma trombocitopenia imune.

O objetivo deste trabalho é alertar para a existência das manifestações auto-imunes em contexto de doenças linfoproliferativas, ainda que raras, e, principalmente, alertar para a possibilidade de a Trombocitopenia Imune poder ser secundária a doenças linfoproliferativas, sobretudo em doentes mais idosos, com níveis iniciais de plaquetas muito baixos e/ou que não apresentam uma boa resposta à terapêutica com corticosteróides, como seria de esperar em casos de trombocitopenia imune primária.

ABSTRACT

Non-Hodgkin lymphoma is a subtype of lymphomas which includes very heterogeneous entities with regard to the replicating cell, the physiopathological mechanism, clinical presentation and natural evolution. Within the possible clinical manifestations, there are auto-immune phenomena, though relatively rare, namely immune cytopenias.

Immune thrombocytopenia is clinically characterized by mucocutaneous hemorrhages and, physiopathologically, by an increased platelet destruction and/or an inhibited megakaryopoiesis, both of which due to immune mechanisms. Immune thrombocytopenia may be primary/idiopathic or secondary to some underlying disease, namely lymphoproliferative diseases, and its diagnosis may precede that of lymphoproliferative disease.

In this thesis, a case of an immune thrombocytopenia as the only manifestation of a non-Hodgkin lymphoma is presented and discussed.

The purpose of this work is to alert for the existence of auto-immune manifestations in the setting of lymphoproliferative diseases, though rare, and to alert for the possibility of immune thrombocytopenia being secondary to lymphoproliferative diseases, mainly in elderly patients, patients with lower initial platelet counts and patients who do not have a good clinical and laboratorial response to corticosteroid therapy, as would be expected in the setting of primary immune thrombocytopenia.

Palavras-chave: linfoma, linfoma não-Hodgkin, trombocitopenia, auto-imunidade.

Key words: lymphoma, non-Hodgkin lymphoma, thrombocytopenia, auto-immunity.

Lista de abreviaturas:

LH – Linfoma Hodgkin

LNH – Linfoma Não-Hodgkin

VEB – Vírus Epstein Barr

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

HTLV-1 – Vírus Linfotrópico de células T Humano do tipo 1

VHH 8 – Vírus Herpes Humano do tipo 8

Anti-ssDNA – “Anti-single stranded DNA”

Anti-RNP – “Anti-Ribonucleoproteins”

Anti-Sm – “Anti-Smith”

LLC – Leucemia Linfocítica Crónica

Ig – Imunoglobulina

PDN – Prednisolona

VHB – Vírus da Hepatite B

VHC – Vírus da Hepatite C

CMV – Citomegalovírus

HBs – “Hepatitis B surface”

HBc – “Hepatitis B core”

Anti-dsDNA – “Anti-double stranded DNA”

TC – Tomografia Computorizada

PTI – Trombocitopenia Imune

GTI – Grupo de Trabalho Internacional

GP – Glicoproteína

VVZ – Vírus Varicela Zoster

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

ÍNDICE

INTRODUÇÃO	6
CASO CLÍNICO	11
DISCUSSÃO	16
CONCLUSÕES	23
AGRADECIMENTOS	25
BIBLIOGRAFIA	26

INTRODUÇÃO

Os linfomas constituem um grupo heterogéneo de neoplasias malignas que têm origem em células do sistema linfático em diferentes estádios de diferenciação. A maioria dos linfomas tem origem em células B e, menos frequentemente, em células T ou NK. Os dois principais subtipos de linfoma são: os linfomas Hodgkin (LH), que se caracterizam histologicamente pela presença de células de Reed-Sternberg, e os linfomas não-Hodgkin (LNH). Além da célula de origem, os linfomas distinguem-se pela apresentação e evolução clínica, características histopatológicas e padrão imunohistoquímico, características genéticas/moleculares, resposta ao tratamento e prognóstico.

Os LNH são as neoplasias hematológicas mais frequentes e correspondem a cerca de 85% dos casos de linfomas. Na Europa, em 2012, representaram 3% dos novos casos de doenças oncológicas (9ª doença mais diagnosticada).⁽¹⁾ Em Portugal, em 2010, foi também a 9ª doença oncológica mais diagnosticada, com cerca de 1700 novos casos (taxa de incidência de 17,1/100000 habitantes).⁽²⁾ Quanto à mortalidade, em Portugal, em 2013, os LNH causaram 711 óbitos, correspondendo a uma taxa de mortalidade de 6,8/100000 habitantes.⁽³⁾

Dados referentes aos EUA mostram que a idade média dos doentes, à data do diagnóstico, é de 67 anos, variando de acordo com o subtipo de LNH, e que estes linfomas são mais frequentes no género masculino e em pessoas de raça branca.⁽⁴⁾

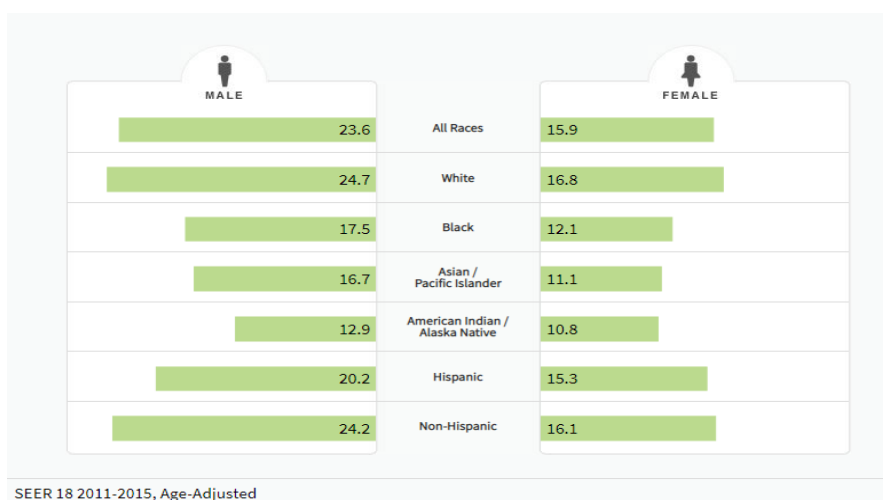


Figura 1 – Incidência (número de novos casos/100000 habitantes) do LNH nos EUA, de acordo com raça e género. Figura retirada de <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/nhl.html>

Cerca de 80-85% dos casos de LNH tem origem em linfócitos B. Estes linfomas podem ainda classificar-se em vários subtipos conforme tenham origem em células B precursoras ou células B maduras.⁽⁵⁾

Célula de origem	Neoplasia
Neoplasia de precursores de células B	Linfoma/leucemia linfoblástica B *
Neoplasia de células B maduras	Leucemia linfocítica crónica / linfoma linfocítico de pequenas células ⁺ Leucemia prolinfocítica de células B Linfoma linfoplasmocítico ⁺ Linfoma esplénico da zona marginal ⁺ Linfoma esplénico, inclassificável* Tricoleucemia ⁺ Discrasias plasmocitárias ⁺ Linfoma de células B da zona marginal extranodal do tipo MALT ⁺ Linfoma de células B da zona marginal nodal ⁺ Linfoma folicular ⁺ Linfoma de células do manto Linfoma difuso de grandes células B * Linfoma de Burkitt * Linfoma difuso de grandes células B primário do SNC * Linfoma de grandes células B primário do mediastino *
Neoplasia de precursores de células T	Linfoma/leucemia linfoblástica T * Leucemia/linfoma linfoblástico NK *
Neoplasia de células T maduras	Leucemia prolinfocítica de células T * Leucemia de células grandes granulares T ⁺ Doença linfoproliferativa crónica de células NK ⁺ Leucemia de células NK agressiva * Linfoma/leucemia de células T do adulto * Linfoma de células T/NK extranodal, tipo nasal * Linfoma de células T tipo intestinal * Linfoma de células T hepatoesplénico * Linfoma de células T tipo paniculite subcutânea (paniculite-like)* Micose fungóide ⁺ Síndrome de Sézary ⁺ Linfoma T anaplásico, ALK positivo * Linfoma T anaplásico, ALK negativo * Linfoma de células T periférico * Linfoma de células T angioimunoblástico *
*Agressivo ⁺ Indolente MALT: tecido linfóide associado à mucosa	

Tabela 1 – Adaptado de “Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues” da Organização Mundial de Saúde

Os LNH distinguem-se ainda pela forma de apresentação e comportamento relativamente à evolução clínica. Quanto à forma de apresentação, esta é muito variável. A apresentação típica é com uma ou várias adenopatias, que podem ser assintomáticas ou manifestarem-se pela compressão das estruturas vizinhas, e sintomas B (perda ponderal superior a 10% do peso corporal em 6 meses ou menos, febre e suores noturnos). Os doentes também podem apresentar envolvimento extra-ganglionar, nomeadamente do trato gastro-intestinal, hepato-esplenomegália e infiltração da medula óssea.

Tendo em conta as manifestações clínicas e o comportamento da doença, os LNH podem ser divididos em dois grandes grupos: os indolentes e os agressivos (ver Tabela 1). Enquanto os primeiros se apresentam tipicamente com uma ou várias adenopatias não dolorosas, de crescimento lento e têm uma longa história natural, nos segundos há uma maior probabilidade de envolvimento extra-ganglionar e de sintomas constitucionais (em cerca de 20% dos casos estão presentes sintomas B) e estão associados a um pior prognóstico.^(6,7)

As imunodeficiências, primárias ou secundárias, determinados agentes infecciosos, como o vírus Epstein Barr (VEB), o Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH), o Vírus Linfotrópico de células T Humano tipo 1 (HTLV-1), o Vírus Herpes Humano do tipo 8 (VHH 8) e o *Helicobacter pylori*, algumas doenças auto-imunes e a exposição a químicos e radiação são considerados factores de risco para o desenvolvimento de LNH.

Nas últimas quatro décadas, foram publicados vários estudos *case-control* e estudos *cohort*, que mostram de forma consistente que algumas doenças auto-imunes, em particular a artrite reumatóide, a síndrome de Sjögren e o lúpus eritematoso sistémico, estão associadas a um risco aumentado de ocorrência de linfoma.^(8,9) Foram apontadas várias hipóteses para explicar os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de neoplasias malignas em associação com doenças reumáticas auto-imunes: um agente etiológico comum às duas doenças, a existência de uma predisposição imunológica para o desenvolvimento de neoplasias em doentes com patologia auto-imune, factores genéticos favorecendo uma susceptibilidade genética comum, factores exógenos, nomeadamente a utilização de fármacos imunossupressores ou citotóxicos, e distúrbios da imunoregulação.⁽¹⁰⁾ Alguns autores atribuem a origem dos linfomas associados às doenças auto-imunes à estimulação crónica dos linfócitos, o que pode aumentar a probabilidade de ocorrência de mutações cromossómicas.^(8,11) A desregulação persistente do sistema imunitário, nomeadamente no que se refere ao controlo da apoptose e à regulação das citocinas, parece estar na génese do risco aumentado de linfomas nas doenças auto-imunes e inflamatórias crónicas.^(9,10,12–16)

A incidência de doenças linfoproliferativas também está aumentada nos doentes submetidos a transplante de órgão sólido sob terapêutica imunossupressora e nos portadores de imunodeficiências congénitas e adquiridas.⁽¹⁰⁾

Por outro lado, os doentes com linfoma podem apresentar manifestações auto-imunes em qualquer fase da história natural da doença. Estes fenómenos auto-imunes paraneoplásicos podem manifestar-se antes, concomitantemente ou após o diagnóstico de linfoma e, por vezes, quando este é considerado em remissão. O processo maligno reflete uma resposta imunitária desregulada e simultaneamente contribui para essa desregulação.^(12,14,17,18) Mostra-se, assim, a bidirecionalidade da relação entre linfomas e auto-imunidade.

Tendo por base a revisão da literatura realizada, concluiu-se que 4,3 a 8% dos doentes com linfomas apresentam manifestações auto-imunes.^(9,12) Os fenómenos auto-imunes são muito variados e podem ter expressão clínica ou traduzir-se apenas pela síntese de anticorpos dirigidos a vários auto-antígenos. Os auto-anticorpos podem ligar-se a recetores de membrana, a antígenos específicos de tecido, a antígenos restritos ao tecido e a proteínas nucleares.⁽¹⁰⁾ Alguns estudos demonstraram a presença de auto-anticorpos associados a doenças reumáticas em doentes com linfoma e outras neoplasias malignas. Num estudo que incluiu 84 doentes com LH e 55 doentes com LNH verificou-se que 23,8% dos doentes apresentavam anticorpos anti-ssDNA e que 21,7% dos doentes com LH e 20% dos doentes com LNH apresentavam anticorpos anti-RNP e anti-Sm.^(19,20) O significado clínico destes auto-anticorpos não está completamente esclarecido e são necessários mais estudos para avaliar o valor diagnóstico e o significado prognóstico destes achados, em particular se os títulos destes anticorpos podem ser utilizados para monitorizar a resposta ao tratamento. Por outro lado, o significado clínico de outros auto-anticorpos é muito claro. É o caso dos anticorpos anti-onconeuronais que são responsáveis por várias síndromes paraneoplásicas neurológicas, como é o caso da síndrome de Guillan-Barré e a degeneração cerebelosa subaguda associadas ao linfoma de Hodgkin.⁽¹⁰⁾

O estudo publicado por Jachiet V. *et al*, em que foram avaliados 2503 doentes com linfoma e caracterizadas as manifestações auto-imunes apresentadas por esses doentes, mostra que a expressão clínica dos distúrbios auto-imunes é clinicamente vasta e pode traduzir o envolvimento de vários órgãos ou sistemas.⁽¹²⁾ As manifestações mais frequentes são as citopénias auto-imunes (71,3% dos doentes), em particular a anemia hemolítica e a trombocitopenia, as doenças neurológicas (10,2%) e as doenças renais (6,5%), nomeadamente a glomerulonefrite membrano-proliferativa, a nefropatia membranosa e a glomerulopatia das lesões mínimas.

As citopénias são a manifestação auto-imune mais frequente, independentemente do subtipo de linfoma, e incluem a anemia hemolítica, a trombocitopenia e a neutropenia.

A anemia hemolítica auto-imune é a manifestação auto-imune mais frequentemente associada a neoplasias malignas, sejam neoplasias hematológicas ou tumores sólidos, e caracteriza-se pela síntese de anticorpos dirigidos a antígenos da superfície dos eritrócitos, que são precocemente removidos da circulação pelos macrófagos do sistema reticulo-endotelial.⁽¹⁰⁾ Os linfomas e as leucemias de células B são as neoplasias hematológicas associadas com mais frequência a anemia hemolítica auto-imune, podendo esta preceder o diagnóstico da doença linfoproliferativa.⁽²¹⁻²³⁾

A produção de anticorpos anti-plaquetários e a trombocitopenia auto-imune também têm sido associadas a doenças linfoproliferativas. A trombocitopenia é mais frequente na leucemia linfocítica crónica (LLC), ocorrendo em cerca de 2 a 5% dos doentes.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Nos LNH, ocorre em menos de 2% dos casos.^(27,28) Em casos muito raros, menos de 0,5% dos doentes com LNH, é descrita a ocorrência de síndrome de Evans, isto é, anemia hemolítica auto-imune associada a trombocitopenia imune.^(27,28)

A neutropenia auto-imune é uma síndrome paraneoplásica rara. Foi ocasionalmente descrita, tanto em doentes com LH como em doentes com LNH, e deve-se à produção de auto-anticorpos IgG dirigidos aos leucócitos e aos seus precursores na medula óssea.⁽²⁹⁻³¹⁾

Apresenta-se o caso de um doente de 85 anos com discrasia hemorrágica mucocutânea e trombocitopenia que, após investigação etiológica exaustiva, concluiu tratar-se de manifestação clínica de uma neoplasia linfóide de células B maduras. Pela raridade desta forma de apresentação e uma vez que se trata de uma área que gera alguma controvérsia no seio da comunidade médica, decidiu-se apresentar e discutir este caso, fazendo-se em simultâneo uma revisão do estado da arte no que a este tema diz respeito.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 85 anos, que recorreu ao Serviço de Urgência do Hospital de Santa Maria, no dia 30/03/2016, por um quadro de petéquias dispersas por todo o corpo, com 10 dias de evolução, e hemorragia gengival, que começou alguns dias depois do aparecimento das petéquias. O doente negava outras perdas hemáticas, febre, sudorese, perda ponderal ou outra queixa sistémica. Negava também queixas sugestivas de infeção viral recente ou toma de novos fármacos antes do início do quadro de discrasia hemorrágica.

Tinha diagnóstico de hipertensão arterial e referia um internamento prévio, em 2010, por enfarte agudo do miocárdio sem supra-desnívelamento do segmento ST. Estava medicado com ácido acetilsalicílico (100 mg/dia), alopurinol (150 mg/dia) e pirenoxina (colírio).

Negava alergias medicamentosas e transfusões sanguíneas.

Ao exame objetivo, o doente encontrava-se vigil, orientado e colaborante, com temperatura timpânica de 36°C, tensão arterial de 110/75 mmHg, frequência cardíaca de 88 bpm e saturação periférica de oxigénio de 97% em ar ambiente. A destacar pele e mucosas pálidas e hidratadas e escleróticas anictéricas. Apresentava lesões petequiais, que não desapareciam à digitopressão, de maior expressão nos membros inferiores e véu do palato, com áreas de púrpura confluyente, sem sinais de sobreinfeção cutânea; sem hematomas ou equimoses. À auscultação cardio-pulmonar, S1 e S2 rítmicos, normofonéticos, não se identificando quaisquer sopros ou extra-sons; murmúrio vesicular mantido bilateralmente e simétrico, sem ruídos adventícios. O abdómen encontrava-se mole, depressível, indolor e com ruídos hidroaéreos presentes, normais em frequência e timbre; não se identificava hepato-esplenomegália ou qualquer massa palpável; sem ascite. De referir ainda a ausência de adenopatias palpáveis nas cadeias ganglionares periféricas, de sinais de hemartrose e de edema ou sinais de flebotrombose nos membros.

Da avaliação laboratorial inicial, destacavam-se: anemia normocrítica normocrómica, com reticulócitos e RDW elevados, contagem leucocitária normal, trombocitopenia pronunciada, LDH elevada e bilirrubina total normal (Tabela 2). O esfregaço do sangue periférico excluiu a presença de agregados plaquetários.

	Admissão	6º dia de internamento (1º dia de PDN e de Ig)	12º dia de internamento (7º dia de PDN)
Hemoglobina (g/dL)	9,1	9,4	10,2
Hematócrito (%)	26,7	27,8	31,5
VGM (fL)	86,9	87,2	90,0
HGM (pg)	29,4	29,3	29,2
RDW	14,9	16,9	15,6
Reticulocitos (%)	5,6	5,6	2
Leucócitos (células/μL)	9250	11910	10780
Plaquetas (células/μL)	<10000	3000	227000
INR	1,01		
aPTT	28,8/29 seg.		
Fibrinogénio (mg/dL)	394		
D-dímeros (μg/mL)	0,22		
LDH (U/L)	486	450	493
Bil. total (mg/dL)	0,33		

Tabela 2 - Avaliação laboratorial à admissão e durante o internamento

A radiografia do tórax não mostrava alterações relevantes.

A ecografia abdominal mostrava fígado com dimensões dentro da normalidade e com ecoestrutura ligeiramente grosseira, sem evidentes alterações de carácter agudo e baço sem alterações valorizáveis.

O doente foi internado no Serviço de Medicina 2A para vigilância clínica e investigação etiológica da trombocitopenia.

Para investigação etiológica da trombocitopenia foram solicitadas serologias virais (VIH, vírus das hepatites B e C – VHB e VHC, Citomegalovírus – CMV, vírus Parvovírus B19 e VEB) e pesquisa de anticorpos anti-nucleares e anti-dsDNA e de anticorpos anti-plaquetários.

Os anticorpos anti-VIH, anti-VHC, anti-CMV (IgG e IgM) e anti-Parvovírus B19 (IgG e IgM) foram negativos bem como o antígeno HBs e os anticorpos anti-HBs e anti-HBc. A serologia do VEB era compatível com cicatriz imunológica.

A pesquisa de anticorpos anti-plaquetários e de anticorpos anti-nucleares e anti-dsDNA foi negativa.

A eletroforese das proteínas séricas revelou uma banda em γ com um pico de 0,4 g/dL, como é possível visualizar na Figura 2.

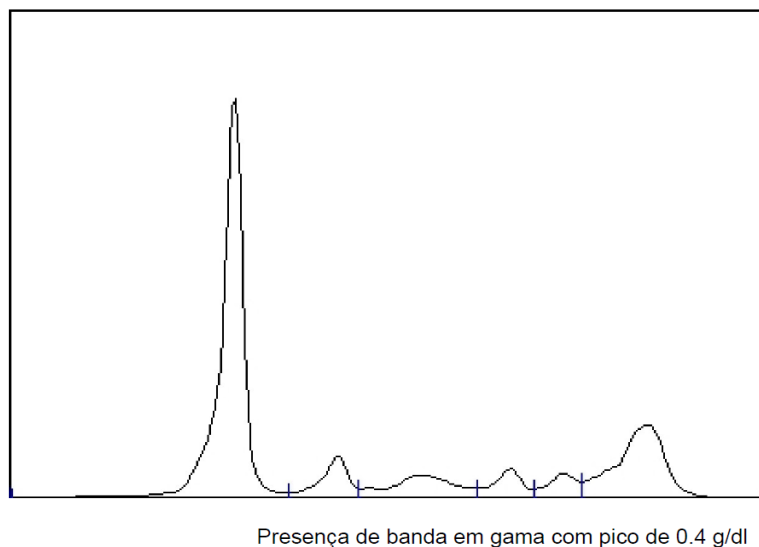


Figura 2 - Eletroforese das proteínas séricas

O doseamento das imunoglobulinas séricas revelou um aumento das IgM (927 mg/dL; intervalo de referência: 46-304 mg/dL), com IgG (781 mg/dL) e IgA (104 mg/dL) normais, diminuição das cadeias leve λ (266 mg/dL; intervalo de referência: 313-723 mg/dL) e cadeias leves κ (1280 mg/dL) dentro do intervalo de referência, traduzindo-se num aumento da relação κ/λ para 4,81 (valor de referência 1,53-3,29).

A imunofixação sérica revelou gamapatia monoclonal IgM κ e a imunofixação da urina mostrava presença da proteína Bence-Jones κ (cadeias κ na urina: 24,7 mg/L; valor de referência <18,5 mg/L).

O valor da β 2-microglobulina sérica era de 8,38 mg/L (valor de referência: 1-2,4 mg/L).

Da restante avaliação laboratorial realizada, destacam-se: siderémia (51,4 μ g/dL), capacidade total de fixação do ferro (225 μ g/dL) e taxa de saturação de transferrina (23%) ligeiramente diminuídas e ferritina (259,8 ng/mL), cianocobalamina e folatos séricos normais.

O doseamento da haptoglobina (44 mg/dL) era normal (valor de referência: 30-200 mg/dL) e o teste de antiglobulina directo e a pesquisa de crioaglutininas foram negativos.

A identificação de gamapatia monoclonal IgM κ motivou a colheita de sangue medular e realização de tomografia computadorizada (TC) torácica, abdominal e pélvica para exclusão de doença hematológica subjacente à trombocitopenia imune.

O mielograma mostrou “medula normocelular, sem desvio da relação mielóide/eritróide. Séries eritrocítica e granulocítica sem alterações morfológicas e sem desvios maturativos. Megacariócitos em número normal. Linfócitos e plasmócitos em número normal (respectivamente 11% e 1% da celularidade total). Não se observam células atípicas”. O resultado da imunofenotipagem de sangue medular foi o seguinte: “linfócitos B (CD19), monoclonais = 53%, com imunofenotipo CD19⁺/5⁻/23⁻/79b⁺/22⁺/FMC7⁻/20⁺/cadeias κ ⁺/38⁺/10⁻/103⁻/11c⁻/25⁻ compatível com neoplasia linfóide de células B maduras”.

A TC torácica, abdominal e pélvica mostrou pequena adenopatia com 9 mm de menor eixo na axila direita, ausência de adenopatias supra-claviculares, mediastínicas ou dos hilos pulmonares, adenomegália peri-esofágica distal, com 14 x 10 mm em plano axial, ligeira densificação da gordura mesentérica com coexistência de milimétricos gânglios infra-centimétricos e pequenos gânglios lombo-aórticos e ílio-femorais, de dimensão não patológica.

Nos primeiros dias de internamento, o doente manteve hemorragia muco-cutânea e no 5º dia de internamento teve um episódio de melenas de grande volume e descida de 1,4 g/dL no valor da hemoglobina. Foi submetido a endoscopia digestiva alta e os achados foram sugestivos de gastropatia do antro.

Nos primeiros cinco dias de internamento verificou-se também descida gradual da contagem plaquetária com valor mínimo de 3000/ μ L no 6º dia de internamento (Tabela 2).

Perante o quadro clínico e laboratorial acima descrito, assumiu-se o diagnóstico de trombocitopenia imune.

No 6º dia de internamento instituiu-se terapêutica com prednisolona (1 mg/Kg/dia) e imunoglobulina intravenosa (dose total de 2 g/Kg, administrada em 5 dias) verificando-se um aumento gradual do número de plaquetas nos dias seguintes e normalização da contagem plaquetária ao 7º dia de corticoterapia e 48 horas após a administração da dose total de imunoglobulina endovenosa (Tabela 2).

Ao 14º dia de internamento o doente teve bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilina resistente com ponto de partida em flebite do membro superior. Foi medicado com vancomicina com melhoria clínica e diminuição dos parâmetros inflamatórios, destacando-se, contudo, descida do número de plaquetas (valor mínimo de 23000/ μ L). Foi decidido manter corticoterapia e realizar uma segunda administração de imunoglobulina intravenosa. Apesar de uma resposta inicial favorável, com subida da contagem plaquetária para 80000/ μ L, uma semana depois o valor das plaquetas desceu novamente para 41000/ μ L.

Após obtenção do resultado do mielograma e da imunofenotipagem do sangue medular, o caso do doente foi discutido com os colegas de Hematologia e assumiu-se o diagnóstico de trombocitopenia imune como manifestação paraneoplásica de neoplasia linfóide de células B maduras – linfoma indolente não classificável por imunofenotipo. Foi proposto início de terapêutica com rituximab, ciclofosfamida e dexametasona.

Durante a administração do primeiro tratamento o doente apresentou um quadro clínico e imagiológico de pneumonia. O tratamento foi suspenso e iniciou-se antibioterapia de largo espectro, mas o doente faleceu.

DISCUSSÃO

Definição e conceitos

Trombocitopenia define-se por um número de plaquetas no sangue inferior a 150000/ μ L e traduz-se clinicamente por discrasia hemorrágica muco-cutânea. Por norma, a gravidade do quadro clínico é tanto maior quanto menor for o número de plaquetas. Os mecanismos fisiopatológicos que estão na origem da diminuição da contagem plaquetária são vários, podendo ser divididos, de forma geral, em três grupos:

- Mecanismos que levam a uma diminuição da produção de plaquetas,
- Mecanismos que levam a um aumento da destruição de plaquetas no sistema reticulo-endotelial e
- Mecanismos que provocam uma alteração na distribuição das plaquetas (sequestro).^(32–35)

A trombocitopenia imune (PTI) é uma trombocitopenia adquirida, que inclui diversas entidades, define-se por uma contagem plaquetária inferior a 100000/ μ L e caracteriza-se por um aumento da destruição e uma diminuição da produção de plaquetas mediadas por anticorpos dirigidos a antígenos das membranas plaquetárias e dos megacariócitos.⁽³⁶⁾ Clinicamente, manifesta-se por hemorragia muco-cutânea e não se distingue de outras causas de trombocitopenia.

Na última década ocorreram avanços importantes na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos desta entidade. Estes conhecimentos conduziram à publicação de *guidelines* referentes ao diagnóstico e tratamento e a uma tentativa de uniformização das definições e da terminologia usada, com o objetivo de facilitar os trabalhos de investigação nesta área. Em 2009, um Grupo de Trabalho Internacional (GTI) defendeu que a designação de púrpura trombocitopénica imune ou idiopática fosse substituída por trombocitopenia imune, uma vez que os mecanismos fisiopatológicos subjacentes são agora melhor conhecidos e, por outro lado, a maioria dos doentes, crianças ou adultos, não apresenta púrpura no decurso da doença.^(36,37) A abreviatura PTI (em inglês ITP, de Immune Thrombocytopenia) pode, contudo, continuar a ser utilizada uma vez que já é largamente utilizada.

A trombocitopenia imune afeta pessoas de todas as idades e tem uma incidência multimodal com um pico de incidência na infância e um segundo e terceiro picos no

adulto jovem e no idoso.⁽³⁸⁾ A incidência no adulto é de 2-4/100000 habitantes. A trombocitopenia imune na criança é uma entidade fundamentalmente diferente da do adulto, sendo, na maioria dos casos, uma doença auto-limitada.

A PTI pode ser classificada tendo em conta diferentes critérios. Pode classificar-se de acordo com a idade do doente (PTI na criança vs PTI no adulto), a duração da doença (PTI de diagnóstico recente - duração < 3 meses - vs PTI persistente – entre 3 e 12 meses - vs PTI crónica – duração > 12 meses) e ainda como PTI secundária ou primária, de acordo com a presença, ou não, de uma doença de base que a cause.^(28,33–35,39–41) Instituições diferentes utilizam, por vezes, critérios de classificação diferentes dificultando a uniformidade e análise dos dados.

Na maioria dos casos, cerca de 80%, a PTI é considerada primária.⁽³³⁾ A variabilidade na história natural da doença e na resposta ao tratamento sugere que a PTI primária não seja uma entidade clínico-patológica única mas, à semelhança da PTI secundária, uma síndrome auto-imune heterogénea. Podemos dizer que existem “várias” PTI primárias e que alguns casos de PTI classificada como primária são, na verdade, casos de PTI secundária a uma doença coexistente, ainda não diagnosticada, e, por conseguinte, erradamente classificados como PTI primária.^(33,39)

A PTI pode ser secundária a doenças autoimunes (como o lúpus eritematoso sistémico), a infeções virais ou bacterianas (como, por exemplo, infeção pelos VHC, VIH, vírus da varicela zoster – VVZ - e pelo *Helicobacter pylori*) ou a doenças linfoproliferativas.^(33,34,39) Apesar dos dados serem controversos, alguns estudos indicam que cerca de 30% dos casos de PTI secundária estão associados a doenças linfoproliferativas.^(33,39)

A deteção de anticorpos anti-plaquetários constitui o “*hallmark*” diagnóstico desta doença. Contudo, a sua ausência, como se verificou no caso aqui apresentado, não permite excluir o diagnóstico, uma vez que estes anticorpos são detetados apenas em cerca de 60% dos doentes com PTI.^(33,34,39,40,42–44) A negatividade da pesquisa de anticorpos anti-plaquetários pode refletir, por um lado, a existência de outros mecanismos fisiopatológicos implicados na trombocitopenia e, por outro lado, as limitações da sensibilidade diagnóstica dos testes laboratoriais.^(33,43,44)

Os mecanismos fisiopatológicos da trombocitopenia imune são variados:

- Produção de anticorpos IgG dirigidos a glicoproteínas (GPIIb/IIIa e GP 1b/IX/V) da superfície das plaquetas que sofrem um processo de opsonização, levando posteriormente à destruição no baço e, em menor escala, no fígado, das células “marcadas” pelos anticorpos ou, alternativamente, a uma alteração da função plaquetária. Estes anticorpos também podem induzir a apoptose plaquetária,
- Destruição periférica das plaquetas mediada pelo complemento e anticorpos IgM,
- Lise das plaquetas e dos seus precursores medulares por células T CD8⁺ citotóxicas,
- Inibição da megacariopoiese induzida por um estado de desregulação imunitária, caracterizado por diminuição da população de células T reguladoras, com consequente perda de tolerância imunológica, alteração do perfil de citocinas e aumento do *ratio* células T helper 1/células T helper 2, e que traduz pela produção de auto-anticorpos dirigidos aos megacariócitos, apoptose e fagocitose intramedular das células precursoras.^(33,38,39,45,46)

Alguns casos de PTI, como os que estão associados às infecções pelo VIH, pelo VVZ ou pelo VHC, são desencadeados pela síntese de anticorpos dirigidos às partículas virais, que apresentam reação cruzada com a GPIIb/IIIa da membrana plaquetária.⁽⁴⁷⁾ Contudo, o mimetismo molecular não é o único mecanismo implicado na produção de anticorpos anti-plaquetários. Alguns antígenos exógenos podem induzir perda da tolerância imunológica periférica e promover a síntese de auto-anticorpos. Isto pode ocorrer por diminuição da população de células T reguladoras, por falhas na tolerância das células B ou por alteração do perfil de citocinas ou quimiocinas.⁽³³⁾

Doenças linfoproliferativas e citopénias auto-imunes

A marcha diagnóstica realizada no caso aqui apresentado conduziu ao diagnóstico de neoplasia linfóide de células B maduras. A trombocitopenia imune foi a forma de apresentação da doença.

Nos doentes com LNH de células B maduras, a prevalência de fenómenos auto-imunes é de 4,91%, novamente com grande destaque para as citopénias imunes, que representam cerca de 74,2% destes casos.⁽¹²⁾

A anemia hemolítica auto-imune é a citopénia mais frequente e a sua prevalência nos doentes com LNH, excluindo os casos de LLC, é de 0,23% a 6,2%.^(12,15,27) A segunda citopénia imune mais frequente é a trombocitopenia. Esta é mais frequente em doentes com LLC, como já foi referido, ocorrendo em cerca de 2% a 5% destes doentes.⁽²⁴⁻²⁶⁾ Nos LNH, excluindo os casos de LLC, e no LH a prevalência da trombocitopenia imune é inferior a 2%.^(12,28,33,39)

À semelhança do que acontece na PTI primária, a trombocitopenia imune associada a doenças linfoproliferativas é normalmente mediada por auto-anticorpos IgG dirigidos às plaquetas e aos seus precursores medulares, aumentando a destruição periférica das plaquetas e comprometendo a megacariopoiese. Alguns autores defendem que os anticorpos são produzidos pelos clones de células malignas.⁽⁴⁸⁾ Além dos anticorpos IgG, a destruição periférica das plaquetas pode ser causada por anticorpos IgM e mediada pelo complemento. Este é o mecanismo imune subjacente à trombocitopenia presente na Macroglobulinémia de Waldenström e em alguns casos de linfoma associados a gamapatia monoclonal IgM como, por exemplo, o linfoma da zona marginal.⁽³⁹⁾

Em algumas doenças linfoproliferativas a trombocitopenia ocorre por inibição da megacariopoiese por outros mecanismos não IgG-mediados. A leucemia de células grandes granulares T caracteriza-se por uma proliferação clonal de linfócitos T CD8⁺ maduros. A trombocitopenia grave é rara, ocorrendo em cerca de 1% dos doentes, e resulta da supressão da megacariopoiese pelo efeito citotóxico das células T malignas.⁽³³⁾ A megacariopoiese também pode ser suprimida pela presença de citocinas inibitórias ou por desregulação de células T com consequente emergência de clones celulares auto-reactivos.

A trombocitopenia imune é rara no linfoma folicular e no linfoma difuso de grandes células B. A maioria dos casos de PTI associada a estes subtipos de linfomas foram descritos em doentes submetidos a transplante autólogo de medula óssea. Nestes casos, a trombocitopenia decorre do atraso da reconstituição imunitária das células T reguladoras e da expansão clonal de células T CD8⁺ citotóxicas e é independente da doença linfoproliferativa e da terapêutica citostática.⁽³⁹⁾

Por outro lado, os fármacos usados no tratamento de algumas doenças linfoproliferativas, nomeadamente a fludarabina, um análogo das purinas, pode aumentar o risco de trombocitopenia imune devido ao seu efeito citotóxico na diferenciação e sobrevivência dos linfócitos T e B.^(39,47) O rituximab também pode ser responsável por trombocitopenia imune. A tricoleucemia e o linfoma do manto são as doenças mais frequentemente associadas a PTI induzida pelo rituximab. A opsonização de plaquetas por linfócitos CD20 solúveis e a síndrome de libertação de citocinas são os mecanismos patogénicos apontados para este caso particular de trombocitopenia imune.⁽³⁹⁾

Diagnóstico de PTI nas doenças linfoproliferativas

Como referido anteriormente, as manifestações auto-imunes associadas a doenças linfoproliferativas podem ocorrer antes, em simultâneo ou após o diagnóstico da doença. No entanto, na grande maioria dos casos, estas ocorrem concomitantemente ou após o diagnóstico da doença linfoproliferativa.^(12,49) O mesmo se aplica à PTI como fenómeno paraneoplásico. Contudo, há na literatura relatos de casos de trombocitopenia imune cujo diagnóstico precedeu em até 46 meses o da doença linfoproliferativa.^(12,18,33,39,50-53)

Há que salientar que o diagnóstico de PTI secundária a uma doença linfoproliferativa não é fácil nem linear, pois existem vários fatores confundentes.⁽³⁹⁾ Em primeiro lugar, porque a PTI pode manifestar-se quando a doença linfoproliferativa está ainda num estadio subclínico, tornando-se difícil diagnosticar essa doença e afirmar que está na origem da PTI. Por outro lado, nas doenças linfoproliferativas podem co-existir vários mecanismos fisiopatológicos, imunes e não imunes, para a trombocitopenia, nomeadamente redução da produção de plaquetas por invasão medular por células neoplásicas e por mielotoxicidade dos fármacos citostáticos.^(34,39) Adicionalmente, de relembrar a baixa sensibilidade diagnóstica (39% -78%) dos testes laboratoriais utilizados para deteção dos anticorpos anti-plaquetários, que dificulta ainda mais o diagnóstico. Por outro lado, a especificidade dos testes laboratoriais usados tem vindo a aumentar nos últimos anos, sendo que no caso dos testes mais recentes, os de 3ª geração, é de 91-92%.^(44,54,55)

Perante esta situação, e tal como é espelhado pela criação do GTI anteriormente referido, torna-se necessário criar um consenso internacional referente a critérios clínicos e/ou laboratoriais que permitam o diagnóstico precoce da trombocitopenia imune,

distinguir os casos de PTI primária e de PTI secundária e, nestes casos, identificar as patologias subjacentes. No entanto, a raridade e heterogeneidade clínica dos fenómenos auto-imunes, mais concretamente da trombocitopenia imune, associados às doenças linfoproliferativas, contribuem para a ausência, na literatura, de revisões exaustivas sobre este tema e para a dificuldade do estabelecimento de critérios de diagnóstico padronizados.

Assim, perante um caso de trombocitopenia quando suspeitar de PTI secundária a doença linfoproliferativa? De acordo com a revisão da literatura e os estudos publicados, os doentes com PTI secundária são habitualmente mais idosos e têm contagens plaquetárias iniciais mais baixas.⁽³⁹⁾

Outro aspeto a destacar é a pouca eficácia da terapêutica com corticosteróides e imunoglobulina intravenosa nos doentes com trombocitopenia imune e doença linfoproliferativa. Cerca de 50% dos doentes com PTI secundária a doença linfoproliferativa não responde, ou responde apenas parcialmente, a esta terapêutica que é considerada de primeira linha e que é habitualmente eficaz nos casos de PTI primária.^(7,34,40,41,45,56) Por outro lado, nos doentes com PTI secundária a doença linfoproliferativa observa-se um aumento da contagem plaquetária e melhoria clínica quando se realiza terapêutica dirigida à doença de base.^(28,47,56,57) Assim, resposta parcial ou ausência de resposta à terapêutica considerada de primeira linha, devem levantar a suspeita de se tratar de uma PTI secundária.⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾

No caso clínico apresentado, a trombocitopenia imune foi a única manifestação da neoplasia de células B maduras. Apesar da pesquisa de anticorpos anti-plaquetários ter sido negativa e do número de megacariócitos na medula ser normal e não aumentado, assumimos que a trombocitopenia seja de etiologia imune. Nesta caso, a destruição de plaquetas não ocorreria pelo mecanismo mais habitual (produção de anticorpos IgG), mas possivelmente através de um mecanismo mediado pelo complemento, associado a gamapatia monoclonal IgM, mecanismo já descrito noutros casos e anteriormente referido.

A idade avançada do doente e a baixa contagem plaquetária associadas ao facto de a resposta ao tratamento com corticosteróides e imunoglobulina intravenosa ter sido apenas transitória, foram aspetos que sugeriram o diagnóstico de trombocitopenia imune secundária associada a doença linfoproliferativa. A presença de gamapatia monoclonal IgM sugeria também o diagnóstico de neoplasia de células B e motivou a realização de

estudo do sangue medular. De acordo com as *guidelines* da *American Society of Hematology* o estudo do sangue medular pode ser dispensado na maioria dos doentes. O caso apresentado corrobora as conclusões do GTI, reunido em 2009, que recomenda o estudo do sangue medular nos doentes com trombocitopenia imune e idade superior a 60 anos. ⁽³⁸⁾

Prognóstico

Além da repercussão clínica da trombocitopenia, qual é o impacto das manifestações auto-imunes/PTI num doente com doença linfoproliferativa? Alguns autores consideram a PTI como factor de mau prognóstico na evolução da neoplasia, mas os dados da literatura são contraditórios. No linfoma da zona marginal e na LLC, a PTI está associada a um risco elevado de progressão da doença. ^(25,39) Existem vários estudos que mostram um pior prognóstico para os doentes com doença linfoproliferativa e manifestações auto-imunes comparativamente aos doentes com doença linfoproliferativa sem manifestações auto-imunes associadas. ^(12,25,32,53)

Outros estudos compararam o prognóstico dos doentes com doença linfoproliferativa acompanhada por citopénias com o de doentes com doença linfoproliferativa sem citopénias. Todos os estudos concluíram que o primeiro grupo de doentes tem pior prognóstico. No entanto, alguns estudos mostraram que os doentes com trombocitopenia por invasão medular apresentam pior prognóstico que os doentes com trombocitopenia de causa imune, enquanto outros mostraram não haver diferença entre estes dois subgrupos. ^(25,53,59)

CONCLUSÕES

Existe uma relação bidirecional entre distúrbios auto-imunes e doenças linfoproliferativas, que fica demonstrada pela maior incidência de doenças linfoproliferativas em doentes com doenças auto-imunes e, por outro lado, pela presença de fenómenos auto-imunes como manifestações de doenças linfoproliferativas.

Relativamente à trombocitopenia imune, esta é uma manifestação muito rara das doenças linfoproliferativas, pelo que o comportamento clínico e a resposta ao tratamento da trombocitopenia imune associada a doenças linfoproliferativas têm sido pouco investigados.

A trombocitopenia imune ocorre em menos de 2% dos doentes com linfoma não-Hodgkin, sendo esta última uma doença relativamente frequente (foi a 9ª doença oncológica mais diagnosticada na Europa em 2012). No entanto, a forma de apresentação da trombocitopenia imune secundária a doenças linfoproliferativas é igual à de uma trombocitopenia imune primária, não havendo nenhum critério clínico ou laboratorial que permita distinguir as diferentes etiologias. No caso clínico apresentado, a gamapatia monoclonal IgM identificada na imunofixação sérica, juntamente com o facto de se tratar de um doente idoso e com níveis iniciais de plaquetas muito baixos, levantou a suspeita de se tratar de uma PTI secundária a doença linfoproliferativa, o que motivou o estudo de sangue medular, que permitiu diagnosticar uma neoplasia linfóide de células B maduras.

A trombocitopenia em doentes com doenças linfoproliferativas pode dever-se a vários mecanismos fisiopatológicos e, por vezes, a vários em simultâneo. Pelo facto de grande parte dos exames complementares ter uma sensibilidade e/ou especificidade baixa e dos achados clínicos não permitirem identificar a etiologia imune da trombocitopenia, o diagnóstico desta torna-se difícil e pouco linear. Apesar disto, ainda se considera a pesquisa de anticorpos anti-plaquetários IgG o grande “*hallmark*” diagnóstico desta patologia. Neste caso, e como já explanado anteriormente, a pesquisa foi negativa.

Outro fator a ter em conta é que a trombocitopenia imune pode ser uma manifestação de uma doença linfoproliferativa ainda em estadio subclínico, pelo que é fundamental manter uma vigilância clínica e laboratorial regular nos doentes que se apresentem com uma PTI “suspeita” (doentes idosos, com níveis muito baixos de plaquetas e com más respostas ao tratamento com corticóides).

Adicionalmente, é preciso ter em atenção a diferença quanto à terapêutica a utilizar caso se trate de uma trombocitopenia imune primária ou secundária. Os tratamentos convencionais utilizados no tratamento da trombocitopenia imune primária, como os corticosteróides, a imunoglobulina intravenosa e a esplenectomia, são pouco eficazes no tratamento da trombocitopenia imune paraneoplásica, tendo taxas de resposta de cerca de 50%. A terapêutica dirigida à neoplasia maligna é a única terapêutica eficaz nestes doentes.

Por último, a trombocitopenia imune associada a doenças linfoproliferativas confere um pior prognóstico quando comparado ao de doentes com doenças linfoproliferativas sem trombocitopenia.

Assim, um diagnóstico precoce é essencial para o tratamento atempado e eficaz.

AGRADECIMENTOS

À Dr. Sandra Braz, por toda a disponibilidade desde o primeiro dia, por toda a atenção e dedicação, aqui fica o meu mais sincero agradecimento.

Aos meus pais e ao meu irmão, por tudo.

À Inês, pela ajuda e motivação desde o início.

Aos amigos de sempre, por todos os momentos passados ao longo dos 6 anos do curso.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J., Steliarova-Foucher E., Lortet-Tieulent J., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe : Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49:1374-1403.
2. RORENO. *Registo Oncológico Nacional 2010*. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, Porto; 2016.
3. Direção-Geral da Saúde. *Portugal – Doenças Oncológicas Em Números – 2015.*; 2015.
4. Noone A., Howlader N., Krapcho M., et al. *SEER Cancer Statistics Review, 2011-2015*. Bethesda; 2018.
5. Swerdlow S. H., Campo E., Harris N. L., et al. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th-revi ed. Lyon: IARC Press; 2017.
6. Nancy H. L., Jaffe E. S., Stein H., et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : A Proposal From the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 1994;84:1361-1392.
7. Lacy J., Seropian S. Disorders of Lymphocytes. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Gregory Fitz J, eds. *Andreoli & Carpenter's Cecil Essentials of Medicine*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2016:520-533.
8. Sugai S. Malignancy in autoimmune disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi - Japanese J Clin Immunol*. 1996;19:1-14.
9. Smedby K. E., Hjalgrim H., Askling J., et al. Autoimmune and Chronic Inflammatory Disorders and Risk of Non-Hodgkin Lymphoma by Subtype. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98:51-60.
10. Ehrenfeld M., Buskila D., Shoenfeld Y. The Dual Association between Lymphoma and Autoimmunity. *Blood Cells, Mol Dis*. 2001;27:750-756.
11. Naschitz J. E., Rosner I., Rozenbaum M., et al. Rheumatic syndromes: Clues to occult neoplasia. *Semin Arthritis Rheum*. 1999;29:43-55.
12. Jachiet V., Mekinian A., Carrat F., et al. Autoimmune manifestations associated with lymphoma : characteristics and outcome in a multicenter retrospective cohort study. *Leuk Lymphoma*. 2017;0:1-7.
13. Zintzaras E., Voulgarelis M., Moutsopoulos H. M. The Risk of Lymphoma Development in Autoimmune Diseases: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165:2337-2344.

14. Jardin F., Lévesque H., Tilly H. Manifestations dysimmunitaires associées aux lymphomes. *La Rev Médecine Interne*. 2005;26:557-571.
15. Gergely L., La M. Z., Szegedi G. Malignant lymphoma-associated autoimmune diseases – a descriptive epidemiological study. *Rheumatol Int*. 2002;22:233-237.
16. Martin D. N., Mikhail I. S., Landgren O. Autoimmunity and hematologic malignancies: associations and mechanisms,. *Leuk Lymphoma*. 2009;50:541-550.
17. Jardin F. Development of autoimmunity in lymphoma. *Expert Rev Clin Immunol*. 2008;4:247-266.
18. Kaden B. R., Rosse W. F., Hauch T. W. Immune Thrombocytopenia in Lymphoproliferative Diseases. *Blood*. 1979;53:545-551.
19. Swissa M., Amital-Teplizky H., Haim N., et al. Autoantibodies in neoplasia. An unresolved enigma. *Cancer*. 1990;65:2554–2558.
20. Swissa M., Cohen Y., Shoenfeld Y. Autoantibodies in the sera of patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1992;7:117-122.
21. Moliterano, A. R., Spivak J. L. Anemia of cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1996;10:345-363.
22. Sallah S., Wan J. Y., Hanrahan L. R. Future development of lymphoproliferative disorders in patients with autoimmune hemolytic anemia. *Clin Cancer Res*. 2001;7:791–794.
23. May R. B., Bryan J. H. Autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin’s disease. *J Pediatr*. 1976;89:428–429.
24. Diehl L., Ketchum L. Autoimmune disease and chronic lymphocytic leukemia: autoimmune hemolytic anemia, pure red cell aplasia, and autoimmune thrombocytopenia. *Semin Oncol*. 1998;25:80-97.
25. Visco C., Ruggeri M., Evangelista M. L., et al. Impact of immune thrombocytopenia on the clinical course of chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2008;111:1110-1117.
26. Hamblin T. J. Autoimmune Complications of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33:230-239.
27. Gronbaek K., D’Amore F., Schmidt K. Autoimmune Phenomena in Non-Hodgkin’s Lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 1995;18:311-316.
28. Hauswirth A. W., Skrabs C., Schützinger C., et al. Autoimmune thrombocytopenia in non-Hodgkin’s lymphomas. *Haematologica*. 2008;93:447-

- 450.
29. Weitberg A. B., Harmon D. C. Autoimmune neutropenia, hemolytic anemia and reticulocytopenia in Hodgkin's disease. *Ann Intern Med.* 1984;100:702–703.
 30. Hunter J. D., Logue G. L., Joyner J. T. Autoimmune neutropenia in Hodgkin's disease. *Arch Intern Med.* 1982;142:386–388.
 31. Kruskall M. S., Weitzman S. A., Stossel T. P., et al. Lymphoma with autoimmune neutropenia and hepatic sinusoidal infiltration. A syndrome. *Ann Intern Med.* 1982;97:202–205.
 32. Kuznetsov A. I., Ivanov A. L., Idelson L. I., et al. Mechanisms of thrombocytopenia in patients with lymphoproliferative diseases. *Eur J Haematol.* 1992;49:113-118.
 33. Cines D. B., Bussel J. B., Liebman H. A., et al. The ITP syndrome : pathogenic and clinical diversity. *Blood.* 2009;113:6511-6522.
 34. Tormey C. A., Rinder H. M. Disorders of Hemostasis: Bleeding. In: Benjamin IJ, Griggs RC, Wing EJ, Gregory Fitz J, eds. *Andreoli & Carpenter's Cecil Essentials of Medicine.* 9th ed. Elsevier Saunders; 2016:544-563.
 35. Kistanguri G., McCrae K. R. Immune Thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2013;27:495-520.
 36. Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T., et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009;113:2386-2393.
 37. Michel M. Immune thrombocytopenia nomenclature, consensus reports, and guidelines: what are the consequences for daily practice and clinical research? *Semin Hematol.* 2013;50 (suppl:50-54).
 38. Lambert M. P., Gernsheimer T. B. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood.* 2017;129:2829-2836.
 39. Visco C., Rodeghiero F. Immune Thrombocytopenia in Lymphoproliferative Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23:1261-1274.
 40. Nomura. Advances in Diagnosis and Treatments for Immune Thrombocytopenia. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2016;9:15-22.
 41. Bromberg M. E. Immune Thrombocytopenic Purpura — The Changing Therapeutic Landscape. *N Engl J Med.* 2006;355:1643-1645.

42. Chong B. H., Ho S. J. Autoimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1763-1772.
43. Stasi R., Evangelista M. L., Stipa E., et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura : Current concepts in pathophysiology and management. *Thromb Haemost.* 2008;99:4-13.
44. Kelton J. G., Vrbensky J. R., Arnold D. M. How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Am Soc Hematol Educ B.* 2018;1(November):561-567.
45. Lehman H. A., Lehman L. O., Rustagi P. K., et al. Complement-mediated autoimmune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 1987;316:194-197.
46. Bellone J. D., Kunicki T. J., Aster R. H. Immune thrombocytopenia associated with carcinoma. *Ann Intern Med.* 1983;99:470-472.
47. Cines D. B., Liebman H., Stasi R. Pathobiology of secondary immune thrombocytopenia. *Semin Hematol.* 2009;46:2-14.
48. Nobuoka A., Sakamaki S., Kogawa K., et al. A case of malignant lymphoma producing autoantibody against platelet glycoprotein Ib. *Int J Hematol.* 1999;70:200–206.
49. Dührsen U., Augener W., Zwingers T., et al. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol.* 1987;67:235-239.
50. Lechner K., Chen Y-A. Paraneoplastic autoimmune cytopenias in Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma.* 2010;51:469-474.
51. Caminal Montero L., Susano R. C., Marroquin A. G., et al. Immune thrombocytic purpura as the form of presentation of a non-Hodgkin's lymphoma. *Rev Clínica Española.* 1994;194:998-999.
52. Fink K., Al-Mondhiry H. Idiopathic Thrombocytopenic purpura in lymphoma. *Cancer.* 1976;37:1999-2004.
53. Zent C. S., Ding W., Schwager S. M., et al. The prognostic significance of cytopenia in chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma. *Br J Haematol.* 2008;141:615-621.
54. Warner M. N., Moore J. C., Warkenti T. E., et al. A prospective study of protein-specific assays used to investigate idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br J*

- Haematol.* 1999;104:442-447.
55. Chong B. H., Keng T. Advances in the Diagnosis of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Semin Hematol.* 2000;37:249-260.
 56. Bussel J. B. Therapeutic Approaches to Secondary Immune Thrombocytopenic Purpura. *Semin Hematol.* 2009;46:44-58.
 57. Liebman H. A. Recognizing and Treating Secondary Immune Thrombocytopenic Purpura Associated With Lymphoproliferative Disorders. *Semin Hematol.* 2009;46:33-36.
 58. Kapadia T., Rothman A., Dharapak P. Reconsider “Idiopathic” Thrombocytopenic Purpura When It’s Refractory. *Hosp Med.* 2016.
 59. Binet J. L., Auquier A., Dighiero G., et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer.* 1981;48:198-206.